

Report of the Korean Association of External Quality Assessment Service on Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (2015–2019)

Hyun-Ki Kim¹, Dae-Hyun Ko², Tae-Dong Jeong³, Eun Suk Shin⁴, Jeong-Ho Kim⁵, and Sail Chun²

¹Department of Laboratory Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan; ²Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine; ³Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University School of Medicine; ⁴Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center; ⁵Department of Laboratory Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author:

Sail Chun
Department of Laboratory Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-
gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel +82-2-3010-4513
Fax +82-2-478-0884
E-mail sailchun@amc.seoul.kr

Korean Association of External Quality Assessment Service offered to conduct a proficiency test program for therapeutic drug monitoring (TDM) and testing drugs of abuse (DOA), which was named as the TDM and Toxicology program. This report summarizes the results of the proficiency tests performed between 2015–2019. In the proficiency test program, low- and high-level control materials for TDM, and positive and negative control materials for testing DOA were examined in the participating laboratories. The number of participating laboratories for TDM increased from 105 in 2015 (1st trial) to 114 in 2019 (2nd trial). Valproic acid was the most commonly tested substance. The most widely used TDM analyzer was the Architect i System (Abbott Laboratories, USA). The TDM proficiency test coefficients of variation for each test substance exhibit a broad range (0%–300%), which is mainly attributed to the test substance, concentration, or number of participating laboratories. The number of participating laboratories for DOA testing markedly increased from 35 in 2015 (1st trial) to 123 in 2019 (2nd trial). The proportion of the acceptable results ranged between 84%–100%. In 2019, five laboratories reported false negative results in the first trial, but later, they reported correct results in the second trial. In the proficiency test program for TDM and testing DOA during 2015–2019, the performance of participating laboratories was generally decent. However, continuous efforts to monitor and improve the quality of testing are required, which can happen only with increased participation in the proficiency test program.

(Lab Med Qual Assur 2020;42:183-193)

Key Words Quality assurance, Laboratory proficiency testing, Therapeutic drug monitoring, Drug of abuse

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

대한임상검사정도관리협회는 1995년부터 혈중 치료적 약물농도(therapeutic drug monitoring)검사에 대한 신빙도조사를 시작하였다. 신빙도조사사업은 점차 확대되어 왔으며, 2007년부터

는 남용약물(drug of abuse)검사에 대한 신빙도조사를 시작하였다[1-3]. 약물검사 신빙도조사는 2015년까지 약물검사분과위원회에서 집행하였으나, 2016년도부터는 차세대 신빙도조사사업 출범과 함께 협회의 정규프로그램으로 통합적으로 집행되고 있다. 또한 2017년부터는 특수치료적 약물검사 세부프로그램이 추가되

어, 현재 약물검사 프로그램은 일반치료적 약물검사, 특수치료적 약물검사, 면역억제제 치료적 약물검사, 마약성 약물검사의 4개 세부프로그램으로 구성되어 있고, 각각 18종, 5종, 4종, 16종의 검사항목이 포함되어 있다. 저자들은 2015년도부터 2019년까지 실시되었던 치료적 약물검사 및 마약성 약물검사의 신빙도조사 결과를 분석하여 종합적으로 보고하고자 한다. 다만 2017년도부터 시작된 특수치료적 약물검사 세부프로그램은 추후에 별도의 보고서에서 다루고자 한다.

재료 및 방법

1. 정도관리물질 및 대상기관

약물검사 프로그램에서는 연 2회에 걸쳐, 회차별, 항목별로 2개 농도의 정도관리물질을 이용하여 신빙도조사를 실시하였다. 일반치료적 약물검사에서는 사람 혈청을 기질로 한 동결건조 정도관리물질인 Lyphochek TDM Control (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)을 참여기관에 발송하였다. 면역억제제에서는 전혈(whole blood) 기질의 액상 정도관리물질인 Liquichek Whole Blood Immunosuppressant Control (Bio-Rad Laboratories)을 참여기관에 발송하였다. 그리고 마약성 약물검사에는 사람 소변 기질의 액상 정도관리물질인 Liquichek Qualitative Urine Toxicology Control을 참여기관에 발송하였다.

동결건조 분말 검체인 Lyphochek TDM Control은 검사 당일에 증류수 또는 탈이온수를 용량측정 파이펫 등을 이용하여 정확히 5.0 mL를 넣어 재구성(reconstitution)시키고 마개를 닫고 실온에 15분간 세워 둔 후 몇 차례 부드럽게 섞어 사용하도록 하였다. 나머지 액상 검체는 수령 후 검사 전까지 2°C-8°C에서 냉장보관하였다가 환자 검체와 동일하게 검사하도록 하였다.

2. 신빙도조사 약물종목

2015년부터 2019년까지 대한임상검사정도관리협회에서 실시한 특수치료적 약물검사를 제외한 치료적 약물농도검사 신빙도조사 약물종목은 acetaminophen, amikacin, amitriptyline, carbamazepine, digoxin, gentamicin, lithium, methotrexate, nortriptyline, phenobarbital, phenytoin, free phenytoin, salicylate, theophylline, tobramycin, valproic acid, free valproic acid, vancomycin (일반치료적 약물검사); cyclosporine, tacrolimus (FK-506), sirolimus, everolimus (면역억제제치료적 약물검사)로 제1회와 제2회차 모두 동일한 약물을 대상으로 하였다. 다만 everolimus는 2016년부터 추가된 항목으로, 2015년 신빙도조사에는 포함되지 않았다. 마약성 약물검사(정성) 신빙도조사종목은 d-amphetamine,

methamphetamine, methylenedioxymethamphetamine, free morphine, phencyclidine, 3,4-secobarbitol, 9-COOH-11-nor- Δ^9 -THC, benzoylecgonine, ethanol, lysergic acid diethylamide (LSD), methadone, methaqualone, nordiazepam, nortriptyline, oxazepam, propoxyphene의 16항목으로 제1회와 제2회차 모두 동일한 약물을 대상으로 하였다.

3. 결과분석 및 통계

참가한 기관에는 개별기관에 대한 평가결과를 보여주는 기관별 보고서와 프로그램별 전체 참여기관의 특성을 보여주는 공통 보고서를 제공하였다. 보고서에서는 각 기관에서 입력한 각 검사항목에 대한 정보와 결과를 기반으로 통계분석을 시행한 결과를 제공하였다. 정량검사인 치료적 약물검사들의 공통보고서에는 참여한 전체 기관의 통계(all), 프로그램에 따른 기준분류 및 구체화된 세분류로 나누어 각각 참여기관 수, 평균(mean), 표준편차(standard deviation, SD), 변이계수(coefficient of variance [CV], %), 중앙값(median), 최소값(min), 최대값(max)을 제시하였다. 해당 분류에 참여한 기관 수가 10개 이상이면서 이상치를 제거하고 남은 기관 수가 8개 이상인 경우에만 mean, SD, CV를 제시하였다. 이상치는 해당 분류에서의 75 percentile 값(Q3)과 25 percentile 값(Q1)의 차이(Q3-Q1; interquartile range, IQR)의 1.5배를 초과하여 Q1보다 낮거나 Q3보다 높은 결과값(<Q1-1.5×IQR or >Q3+1.5×IQR)으로 선정하여 제거하였다. Median, min, max는 이상치를 제거하지 않고 해당 분류에 참여한 기관을 다 포함하여 제시하였다. 기관 수가 2개인 경우 min, max만을 제시하고, 기관 수가 1개인 경우 median만 제시하였다.

본 보고서에서도 회차별 결과보고서와 마찬가지로, IQR을 이용한 이상치 제거 후 mean, SD, CV 값을 계산하여 제시하였다. 하지만 적은 참가기관 수에 비하여 다양한 검사기기가 사용되는 프로그램의 특성을 고려하여 일부 세부분류는 통합하여 통계를 제시하였고, 기관 수가 2개 이상인 경우 모두 mean, SD, CV 값을 제시하였다. 결과분석 및 통계처리에는 Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) 프로그램과 R ver. 3.6.3. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 프로그램을 사용하였다.

결과

1. 치료적 약물검사의 신빙도조사 참여기관 및 검사종목

2015년 1회차와 비교하여 2019년 2회차 참여기관 수의 변화를 살펴보았을 때, tacrolimus (+28.1%), sirolimus (+50.0%)

와 같은 면역억제제 항목들의 참여기관 증가가 두드러졌다(Table 1). 반면, theophylline (-44.2%)은 참여기관 수가 상당히 감소하였다. 2019년도에는 치료적 약물검사 신빙도조사에 1회차 113개 기관, 2회차 114개 기관이 참여하였는데, 가장 많은 기관에서 참여한 약물농도 검사항목은 valproic acid로, 1회차 84개, 2회차 84개 기관에서 참여하였다. 다음으로 참여기관이 많은 검사항목은 vancomycin과 tacrolimus로, 1회차 70/72개, 2회차 74/73개 기관에서 각각 참여하였다. 검사코드가 개설된 항목들 중 amitriptyline과 nortriptyline은 응답한 기관이 없었다.

2. 치료적 약물검사의 신빙도조사 결과보고에 이용된 검사 장비

치료적 약물검사 신빙도조사 결과보고에 이용된 검사장비는 Architect i System (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA)가 5개년 동안 46.4%–45.1%로 가장 비율이 높았다. 2015

년도에는 Cobas Integra (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)가 18.0%로 두번째로 비율이 높았으나, Cobas c311/c501/c502/c702 modules (Roche Diagnostics)의 증가와 함께 2019년도에는 5.7%로 감소하였다(Table 2). 검사기기의 종류는 다양했지만 액체크로마토그래피-탠덤질량분석법(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)을 이용한 보고비율도 2019년 기준 10.1%로 2015년도(1.8%)와 비교해 많이 증가하였다.

3. 치료적 약물검사의 신빙도조사 결과의 통계

치료적 약물검사의 검사항목별, 검체의 농도별 CV를 Table 3에 정리하였다. 2019년도의 신빙도조사 CV의 전체 평균은 1회차에서 저농도 28.4%, 고농도 13.2%였고, 2회차에서 저농도 23.8%, 고농도 12.7%로 높게 나타났으나, 참여검사실 수가 5개 이하인 gentamicin, salicylate, tobramycin, itraconazole, 4-OH

Table 1. Number of laboratories that participated in each therapeutic drug monitoring proficiency testing during 2015–2019

Test substances	Year										%Change (2019-2nd vs 2015- 1st)
	2015		2016		2017		2018		2019		
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	
Acetaminophen	6	5	5	5	6	6	6	6	6	6	0.0
Amikacin	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	0.0
Carbamazepine	51	47	44	41	42	42	41	40	39	38	-25.5
Digoxin	73	70	67	66	70	69	65	62	60	59	-19.2
Gentamicin	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	0.0
Lithium	34	35	28	31	32	33	33	33	35	33	-2.9
Methotrexate	17	17	15	15	17	17	19	19	19	18	5.9
Phenobarbital	34	32	31	28	29	29	27	27	24	22	-35.3
Phenytoin	50	47	47	43	44	43	41	40	38	37	-26.0
Phenytoin, free	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.0
Salicylate	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	-25.0
Theophylline	43	41	36	36	35	32	29	28	27	24	-44.2
Tobramycin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0.0
Valproic acid	90	90	86	82	85	85	85	84	84	84	-6.7
Valproic acid, free	1	1	2	3	3	3	3	3	2	2	100.0
Vancomycin	57	59	63	62	66	67	71	70	70	74	29.8
Cyclosporine	47	48	48	46	48	47	47	48	50	52	10.6
Everolimus	-	-	8	8	8	8	10	10	11	12	-
Sirolimus	10	11	12	12	12	12	14	14	14	15	50.0
Tacrolimus (FK506)	57	59	60	61	66	65	67	68	72	73	28.1
Total no. of institutions	105	106	103	104	110	110	110	110	113	114	8.6

Table 2. Percentage of the instruments used for the therapeutic drug monitoring proficiency testing during 2015–2019

Name of instrument	Year				
	2015	2016	2017	2018	2019
Abbott Architect i System	46.4	49.2	46.9	47.4	45.1
Roche Cobas c311/c501/c502/c702	6.0	-	5.0	11.8	17.2
LC-MS/MS	1.8	4.3	6.7	8.2	10.1
Roche Cobas Integra	18.0	18.6	16.9	11.1	5.7
Siemens Dimension	3.7	2.9	3.7	4.2	5.4
Roche Cobas E170/e411/e601/e602/e801	-	4.5	4.3	4.4	4.0
Siemens ADVIA Centaur	3.2	3.9	4.2	4.0	3.4
Beckman Olympus AU Series	1.0	1.6	1.4	1.4	1.6
Ortho Vitros5600	-	0.2	-	-	1.1
Roche AVL9180	-	0.3	0.7	0.8	1.0
Nova 4 Analyzer	-	-	0.6	0.7	0.9
Roche/Hitachi Systems	3.8	1.2	0.9	0.7	0.7
Toshiba Chemistry Analyzer	1.2	0.7	0.3	0.3	0.7
Roche 9100 Series (ISE mode)	0.2	0.8	0.7	0.7	0.5
ICP-MS	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
Hitachi AP720	-	-	0.9	0.2	0.2
Atomic Absorption Spectrometers	0.3	0.4	0.2	0.2	0.2
Radioimmunoassay	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
Siemens Viva-E	2.2	1.1	1.0	0.2	0.2
Beckman UniCel DxI800	-	1.1	0.2	0.2	0.1
Siemens Vista	0.7	0.5	0.3	0.2	0.1
Siemens Atellica CH 930 Analyzer	-	-	-	-	0.1
GC-MS	-	-	-	0.1	-
Beckman UniCel DxS Synchron	3.3	1.7	0.2	-	-
Others	7.8	6.7	4.7	3.2	1.6
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Values are presented as %. The instruments were from the following companies: Abbott Laboratories (Chicago, IL, USA), Roche Diagnostics (Mannheim, Germany), Siemens (Erlangen, Germany), Beckman Coulter Inc. (Brea, CA, USA), Ortho Clinical Diagnostics (Raritan, NJ, USA), Nova Biomedical Corp. (Waltham, MA, USA), Toshiba Medical Systems (Tokyo, Japan), and Hitachi High-Technologies Corp. (Tokyo, Japan). Instruments of the same series are combined, and some minor instruments with various manufacturers are substituted as their methods: liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS), radioimmunoassay, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and atomic absorption spectrometry.

itraconazole과 저농도 검체가 0에 가까운 매우 낮은 농도였던 everolimus를 제외하면, 1회차에서 저농도 8.1%, 고농도 6.7%였고, 2회차에서 저농도 9.5%, 고농도 7.0%였다. 2019년도의 검사항목별 신빙도조사 결과는 장비를 고려하지 않은 전체 참가기관의 mean, SD 및 CV와 검사장비를 고려한 mean, SD 및 CV를 구분하여 요약하였다(Tables 4, 5).

4. 마약성 약물검사

마약성 약물검사 신빙성조사에 참여한 기관 수는 2015년도에 1차 35기관, 2차 38기관이었으나, 2016년 1차 72기관, 2차 71기관, 2017년 1차 86기관, 2차 96기관, 2018년 1차 109기관, 2차 111기관으로 점차 증가하여 2019년에는 1차 124기관, 2차 123기관에 이르렀다. 2019년도 신빙도조사 결과를 살펴보면, 1회차에서는 methylenedioxymethamphetamine에 대해 양

Table 3. Proficiency test CV% for therapeutic drug monitoring based on the level of control materials during 2015–2019

Test substances	No. of labs at 2019 (2nd)	Proficiency test CV for low-level control materials										Proficiency test CV for high-level control materials									
		2015 (1st)	2015 (2nd)	2016 (1st)	2016 (2nd)	2017 (1st)	2017 (2nd)	2018 (1st)	2018 (2nd)	2019 (1st)	2019 (2nd)	2015 (1st)	2015 (2nd)	2016 (1st)	2016 (2nd)	2017 (1st)	2017 (2nd)	2018 (1st)	2018 (2nd)	2019 (1st)	2019 (2nd)
Acetaminophen	6	5.0	0.0	5.5	0.0	3.4	0.9	3.5	6.0	7.6	5.2	1.5	3.8	3.7	3.1	2.7	2.2	2.7	4.9	1.7	2.2
Amikacin	6	3.9	1.8	3.0	6.1	4.2	1.5	8.1	9.2	5.8	7.8	5.6	4.3	3.3	0.8	3.2	3.6	3.5	3.3	5.8	2.8
Carbamazepine	38	8.2	7.6	7.8	2.3	5.2	3.6	7.5	5.5	8.7	6.4	6.0	4.6	4.1	3.5	4.2	7.0	4.3	4.9	4.9	3.1
Digoxin	59	17.9	19.9	15.9	17.3	11.5	14.1	15.2	20.0	17.8	21.7	6.7	7.0	4.8	9.5	8.3	6.9	5.1	9.2	9.1	11.9
Gentamicin	5	4.4	5.5	4.0	0.0	0.0	0.0	4.1	3.8	10.9	3.8	8.8	9.5	10.3	4.4	4.1	11.9	10.4	8.4	2.2	3.0
Lithium	33	7.7	7.5	5.9	6.7	7.3	7.4	6.7	7.8	4.8	9.4	12.2	11.5	11.8	10.8	8.1	15.4	9.8	8.0	9.3	11.8
Methotrexate	18	7.9	1.5	4.8	3.7	3.0	4.6	3.7	3.3	1.8	3.9	6.6	4.2	4.2	7.8	2.9	9.5	3.8	5.1	4.2	5.0
Phenobarbital	22	5.7	4.8	3.3	6.8	5.4	7.0	3.8	4.6	4.6	3.6	5.8	4.0	4.3	8.8	7.4	7.6	3.5	4.0	4.0	2.6
Phenytoin	37	4.8	4.5	4.6	4.9	4.4	5.3	4.6	3.1	4.8	2.6	4.2	3.6	4.7	4.8	5.4	4.7	4.1	3.9	3.5	2.3
Phenytoin, free	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salicylate	3	2.9	7.9	2.9	131.5	4.1	0.5	2.4	6.0	75.6	74.6	0.8	3.6	0.3	131.2	2.3	0.9	1.1	4.5	75.0	74.2
Theophylline	24	4.3	4.1	5.0	4.2	4.5	2.9	3.4	5.2	2.8	3.9	5.9	5.6	4.9	5.0	2.9	4.4	4.2	4.2	2.1	3.8
Tobramycin	3	16.7	8.7	7.9	6.9	17.8	27.0	27.7	23.9	23.6	24.4	10.0	5.3	8.6	9.4	7.5	12.0	11.6	12.1	9.2	10.4
Valproic acid	84	5.3	4.9	9.7	6.0	4.1	6.3	7.6	4.3	4.8	6.1	4.5	3.6	6.7	3.3	5.8	4.7	4.7	3.9	3.8	4.7
Valproic acid, free	2	-	-	95.2	56.6	68.3	58.2	71.0	75.2	109.5	112.2	-	-	36.7	38.7	42.3	14.7	51.5	55.0	69.8	75.8
Vancomycin	74	6.0	5.3	7.3	8.8	5.1	4.9	7.4	5.6	6.6	3.9	5.9	5.8	7.4	8.6	6.7	2.8	8.4	8.9	7.1	7.2
Cyclosporine	52	11.5	13.6	9.4	11.5	13.0	11.9	13.1	10.9	13.1	15.3	8.7	8.5	6.9	7.8	9.7	5.7	8.5	6.8	8.5	11.3
Everolimus	12	-	-	138.4	105.5	114.1	144.2	-	-	300.0	184.8	-	-	1.9	9.4	15.8	6.4	13.7	10.2	9.7	6.0
Sirolimus	15	9.3	14.1	10.2	7.1	7.0	11.4	10.1	5.3	10.4	10.4	8.2	15.4	18.7	25.9	17.9	23.4	11.9	24.4	21.8	17.6
Tacrolimus (FK506)	73	6.4	6.6	5.0	4.8	5.6	5.8	5.8	3.8	8.7	9.5	5.0	4.3	4.3	3.4	3.6	5.1	5.4	5.4	6.9	7.1
Total mean of CVs		7.5	7.0	18.2	20.6	13.2	14.7	11.9	11.6	28.4	23.8	6.3	6.1	7.8	15.6	7.9	6.9	9.4	9.9	13.2	12.7

Abbreviation: CV, coefficients of variation.

Table 4. Results of proficiency testing for therapeutic drug monitoring of general subgroup test substances during 2019

Test substances	Method	19-01			19-02			19-03			19-04		
		No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)
Acetaminophen	All methods	6	8.84±0.67	7.57	6	31.98±0.53	1.66	6	36.54±0.80	2.20	6	10.68±0.56	5.21
	Cobas c311/c501/c502/c702	4	8.18±1.33	16.21	4	31.93±2.19	6.87	4	36.75±0.75	2.05	4	10.65±0.61	5.76
	Cobas Integra	2	9.00±0.42	4.71	2	32.15±0.64	1.98	2	37.75±2.90	7.68	2	10.75±0.64	5.92
Amikacin	All methods	6	4.40±0.25	5.79	6	14.32±0.83	5.77	6	15.05±0.43	2.84	6	4.52±0.35	7.85
	Cobas c311/c501/c502/c702	4	4.27±0.15	3.58	4	14.25±0.72	5.04	4	15.08±0.49	3.27	4	4.33±0.06	1.33
Carbamazepine	All methods	39	2.81±0.24	8.65	39	8.19±0.40	4.87	38	8.00±0.24	3.05	38	2.83±0.18	6.44
	Architect i	17	2.94±0.19	6.37	17	8.37±0.32	3.77	15	8.13±0.13	1.60	15	2.93±0.09	3.12
Digoxin	Cobas c311/c501/c502/c702	11	2.68±0.09	3.43	11	7.86±0.14	1.73	14	7.81±0.26	3.33	14	2.69±0.15	5.56
	Cobas Integra	5	2.58±0.08	3.24	5	8.16±0.32	3.93	3	8.07±0.06	0.72	3	2.67±0.06	2.17
	ADVIA Centaur	2	3.25±0.21	6.53	2	9.10±0.28	3.11	2	7.95±0.49	6.23	2	3.00±0.14	4.71
	All methods	60	0.57±0.10	17.79	60	1.58±0.14	9.13	59	1.57±0.19	11.88	59	0.59±0.13	21.67
	Architect i	32	0.50±0.00	0.00	32	1.50±0.00	0.00	31	1.40±0.00	0.00	31	0.50±0.00	0.00
	Cobas c311/c501/c502/c702	9	0.66±0.10	15.46	9	1.70±0.00	0.00	11	1.72±0.08	4.37	11	0.74±0.07	9.16
	Cobas e411/e601/e602/e801	8	0.60±0.00	0.00	8	1.59±0.07	4.35	8	1.67±0.05	3.10	8	0.64±0.08	12.24
	ADVIA Centaur	4	0.80±0.00	0.00	4	1.87±0.06	3.09	4	1.88±0.10	5.11	4	0.75±0.06	7.70
Gentamicin	Cobas Integra	4	0.68±0.17	25.30	4	1.70±0.16	9.61	2	1.90±0.00	0.00	2	0.95±0.07	7.44
	All methods	5	2.90±0.32	10.90	5	5.13±0.12	2.25	5	5.68±0.17	3.01	5	3.00±0.12	3.85
	Architect i	3	2.97±0.15	5.15	3	5.37±0.29	5.38	3	5.70±0.20	3.51	3	2.97±0.12	3.89
Lithium	Cobas Integra	2	2.80±0.57	20.20	2	4.65±0.49	10.64	2	5.05±0.78	15.40	2	2.75±0.49	18.00
	All methods	35	0.51±0.02	4.76	35	1.31±0.12	9.29	33	1.38±0.16	11.82	33	0.51±0.05	9.42
	NOVA 4	5	0.51±0.03	4.98	5	1.43±0.10	7.21	6	1.51±0.11	7.49	6	0.51±0.04	7.21
	AVL9180	6	0.53±0.01	1.89	6	1.41±0.05	3.71	6	1.48±0.10	6.99	6	0.55±0.01	0.91
	Cobas c311/c501/c502/c702	5	0.51±0.01	1.14	5	1.25±0.01	0.46	5	1.34±0.11	8.02	5	0.52±0.04	7.94
	Olympus AU	5	0.50±0.03	5.20	5	1.24±0.04	2.87	4	1.23±0.01	1.05	4	0.48±0.01	1.22
Roche 9100 Series		3	0.54±0.02	3.88	3	1.39±0.01	0.42	3	1.46±0.09	5.89	3	0.56±0.07	12.08
	Others	4	0.48±0.02	3.16	4	1.15±0.02	1.80	3	1.43±0.24	16.44	3	0.57±0.12	20.45

(Continued on next page)

Table 4. Continued

Test substances	Method	19-01			19-02			19-03			19-04		
		No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)
Methotrexate	All methods	19	0.41±0.01	1.78	19	1.14±0.05	4.22	18	1.20±0.06	5.02	18	0.43±0.02	3.94
	Architect i	14	0.41±0.00	0.00	14	1.15±0.03	2.70	13	1.20±0.06	5.37	13	0.43±0.02	3.55
	Cobas c311/c501/c502/c702	3	0.41±0.02	5.12	3	1.16±0.11	9.72	3	1.25±0.14	11.00	3	0.44±0.05	11.13
Phenobarbital	Toshiba	2	0.39±0.02	5.51	2	1.10±0.01	1.29	2	1.23±0.02	1.72	2	0.46±0.01	1.55
	All methods	24	9.40±0.43	4.58	24	23.89±0.95	3.96	22	23.65±0.61	2.59	22	9.61±0.35	3.60
	Architect i	11	9.56±0.29	3.01	11	24.35±0.65	2.68	10	24.01±0.44	1.83	10	9.79±0.19	1.94
	Cobas c311/c501/c502/c702	6	8.98±0.64	7.09	6	23.67±1.13	4.78	7	23.70±0.48	2.01	7	9.57±0.38	3.99
	Cobas Integra	4	9.10±0.53	5.81	4	22.80±0.36	1.56	3	23.00±0.26	1.15	3	9.40±0.10	1.06
Phenytoin	ADVIA Centaur	2	12.05±0.92	7.63	2	30.05±0.35	1.18	2	27.95±1.06	3.79	2	12.10±0.99	8.18
	All methods	38	6.10±0.29	4.79	38	12.83±0.45	3.48	37	12.60±0.29	2.27	37	6.38±0.17	2.64
	Architect i	21	6.22±0.24	3.79	21	12.95±0.47	3.67	19	12.55±0.40	3.15	19	6.43±0.15	2.31
	Cobas c311/c501/c502/c702	9	5.76±0.29	5.07	9	12.86±0.17	1.34	10	12.58±0.13	1.03	10	6.37±0.15	2.35
	Cobas Integra	4	5.80±0.12	1.99	4	12.40±0.18	1.47	3	12.57±0.29	2.30	3	6.20±0.10	1.61
Phenytoin, free	ADVIA Centaur	2	6.50±0.42	6.53	2	14.40±0.28	1.96	2	15.90±1.41	8.89	2	8.20±0.71	8.62
	All methods (Dimension)	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Salicylate	All methods	3	3.60±2.72	75.58	3	11.08±8.31	74.98	3	10.95±8.12	74.20	3	3.66±2.73	74.56
	Cobas c311/c501/c502/c702	2	5.17±0.33	6.43	2	15.88±0.32	2.00	2	15.64±0.21	1.36	2	5.23±0.11	2.03
	All methods	27	5.31±0.15	2.81	27	14.16±0.29	2.08	24	13.59±0.52	3.80	24	5.27±0.21	3.94
Theophylline	Architect i	14	5.23±0.07	1.29	14	14.15±0.25	1.77	12	13.29±0.35	2.63	12	5.15±0.05	1.01
	Cobas c311/c501/c502/c702	7	5.28±0.08	1.58	7	14.00±0.32	2.30	8	13.70±0.36	2.62	8	5.40±0.21	3.96
	Cobas Integra	4	5.50±0.29	5.35	4	14.50±0.10	0.69	3	14.53±0.12	0.79	3	5.50±0.00	0.00
	ADVIA Centaur	2	6.15±0.07	1.15	2	16.15±0.35	2.19	1	-	-	1	-	-
	All methods	3	1.07±0.25	23.59	3	3.33±0.31	9.17	3	3.37±0.35	10.43	3	1.03±0.25	24.35
Tobramycin	All methods	2	1.20±0.14	11.79	2	3.50±0.14	4.04	2	3.55±0.21	5.98	2	1.15±0.21	18.45

(Continued on next page)

Table 4. Continued

Test substances	Method	19-01			19-02			19-03			19-04		
		No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)
Valproic acid	All methods	84	30.55±1.47	4.82	84	72.22±2.72	3.77	84	78.72±3.70	4.70	84	31.00±1.88	6.05
	Architect i	43	30.36±1.03	3.40	43	71.42±2.15	3.01	42	77.58±3.43	4.42	42	30.24±1.36	4.50
	Cobas c311/c501/c502/c702	18	31.25±1.45	4.65	18	72.64±1.57	2.16	21	79.56±4.29	5.39	21	31.82±1.25	3.93
	ADVIA Centaur	5	32.60±0.28	0.87	5	73.38±2.95	4.02	5	84.00±7.18	8.54	5	33.58±1.45	4.31
	Dimension	3	31.63±1.50	4.75	3	73.27±1.62	2.21	4	79.58±2.90	3.64	4	32.95±0.50	1.52
	Cobas Integra	6	29.20±0.29	1.00	6	71.05±0.36	0.50	4	78.90±1.57	2.00	4	31.63±0.23	0.73
	Others	3	31.97±3.98	12.46	3	76.30±4.91	6.44	2	78.55±1.48	1.89	2	31.75±4.88	15.37
Valproic acid, free	All methods	2	17.08±18.70	109.46	2	47.74±33.33	69.81	2	53.06±40.22	75.80	2	16.95±19.02	112.22
Vancomycin	All methods	70	13.75±0.91	6.58	70	36.99±2.61	7.07	74	38.05±2.75	7.22	74	14.01±0.54	3.85
	Architect i	40	14.27±0.46	3.20	40	38.45±1.00	2.61	40	39.65±0.89	2.25	40	14.29±0.28	1.99
	Cobas c311/c501/c502/c702	15	12.71±0.68	5.33	15	33.40±1.28	3.83	17	35.48±1.62	4.58	17	13.46±0.52	3.84
	Dimension	3	13.33±0.15	1.15	3	34.53±1.82	5.28	5	35.40±0.67	1.91	5	13.32±0.45	3.37
	ADVIA Centaur	3	10.33±0.75	7.26	3	28.27±1.00	3.54	3	31.63±0.80	2.54	3	11.57±0.12	1.00
	Cobas Integra	4	14.13±0.29	2.04	4	39.70±0.84	2.11	3	42.70±1.31	3.07	3	14.33±0.45	3.15
	Olympus AU	2	13.10±0.57	4.32	2	37.85±1.48	3.92	2	38.30±0.85	2.22	2	14.05±0.78	5.54

The instruments were from the following companies: AVL9180, Cobas Integra, Cobas c modules, and 9100 Series analyzers (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), Architect i, Olympus AU, Nova 4, and Toshiba analyzers (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA), Beckman Coulter Inc. (Brea, CA, USA), Nova Biomedical Corp. (Waltham, MA, USA), Toshiba Medical Systems (Tokyo, Japan), and ADVIA Centaur, Atellica CH 930, Dimension, and Vista analyzers (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).
Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficients of variation.

Table 5. Results of proficiency testing for therapeutic drug monitoring of immunosuppressants subgroup test substances during 2019

Test substances	Method	19-01				19-02				19-03				19-04			
		No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	No. of labs	Mean±SD	CV (%)	
Cyclosporine	All methods	50	54.07±7.06	13.06	50	188.85±16.04	8.49	52	176.30±19.98	11.34	52	47.81±7.34	15.35	52	47.81±7.34	15.35	
	Architect i	29	55.77±7.42	13.30	29	194.96±12.59	6.46	28	180.40±17.58	9.74	28	49.14±6.74	13.71	28	49.14±6.74	13.71	
	LC-MS/MS	7	53.53±4.56	8.51	7	191.77±18.10	9.44	8	187.83±9.47	5.04	8	52.16±3.29	6.31	8	52.16±3.29	6.31	
	Cobas e411/e601/e602/e801	4	45.83±5.32	11.60	4	164.70±2.31	1.40	6	149.33±16.81	11.26	6	38.93±7.29	18.73	6	38.93±7.29	18.73	
	Dimension	6	50.86±2.44	4.79	6	183.78±1.99	1.08	6	183.83±5.86	3.19	6	49.12±3.57	7.27	6	49.12±3.57	7.27	
	All methods (LC-MS/MS)	11	0.03±0.10	300.00	11	3.23±0.31	9.69	12	3.01±0.18	6.03	12	0.09±0.17	184.81	12	0.09±0.17	184.81	
Sirolimus	All methods	14	3.08±0.32	10.41	14	7.92±1.73	21.83	15	8.53±1.50	17.64	15	3.77±0.39	10.38	15	3.77±0.39	10.38	
	LC-MS/MS	10	2.94±0.54	18.30	10	6.76±0.35	5.19	11	7.73±0.62	8.06	11	3.73±0.45	12.12	11	3.73±0.45	12.12	
	Architect i	4	3.20±0.00	0.00	4	10.40±0.50	4.78	4	11.07±0.15	1.38	4	3.90±0.00	0.00	4	3.90±0.00	0.00	
Tacrolimus (FK506)	All methods	72	4.06±0.35	8.73	72	9.29±0.64	6.90	73	9.01±0.64	7.14	73	3.95±0.37	9.47	73	3.95±0.37	9.47	
	Architect i	48	3.99±0.28	7.08	48	9.33±0.41	4.38	47	8.91±0.43	4.78	47	3.85±0.24	6.27	47	3.85±0.24	6.27	
	Dimension	9	5.01±0.39	7.72	9	10.36±0.40	3.82	10	9.90±0.49	4.95	10	4.60±0.34	7.39	10	4.60±0.34	7.39	
	Cobas e411/e601/e602/e801	8	3.71±0.63	16.88	8	8.66±0.61	7.06	9	8.59±0.61	7.09	9	3.92±0.37	9.52	9	3.92±0.37	9.52	
	LC-MS/MS	6	4.07±0.33	8.03	6	8.92±0.60	6.71	7	8.54±0.37	4.32	7	3.95±0.23	5.94	7	3.95±0.23	5.94	

Table 6. Number of participating laboratories with the percentage of results that were acceptable results in the proficiency test for drugs of abuse during 2019

Test substances	% Range (2015–2018)	During 2019			
		19-01	19-02	19-03	19-04
Methamphetamine	94.6–100	121 (99.2)	121 (99.2)	120 (98.3)	120 (98.3)
9-COOH-11-nor- Δ^9 -THC	94.6–100	110 (100)	110 (99.1)	110 (97.3)	110 (98.2)
Morphine, Free	96.6–100	111 (99.1)	111 (99.1)	110 (98.2)	110 (98.2)
Benzoyllecgonine	95.9–100	102 (100)	102 (100)	103 (98.1)	103 (98.1)
d-Amphetamine	87.5–100	79 (100)	79 (97.5)	78 (97.4)	78 (98.7)
Methylenedioxymethamphetamine	84.0–100	60 (100)	60 (91.7)	62 (96.8)	62 (98.4)
Phencyclidine	100–100	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)
Methadone	100–100	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)
Nordiazepam	100–100	13 (100)	13 (100)	15 (100)	15 (100)
Oxazepam	100–100	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
3,4-Secobarbital	100–100	8 (100)	8 (100)	12 (100)	12 (100)
Nortriptyline	100–100	11 (100)	11 (100)	12 (100)	12 (100)
Ethanol	100–100	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Propoxyphene	100–100	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Lysergic acid diethylamide (LSD)	100–100	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)

Values are presented as number (%).

성 검체(CDT-19-02)를 음성으로 5개 기관에서 보고하였다. 또한 d-Amphetamine, 9-COOH-11-nor- Δ^9 -THC에 대해서도 각각 2개, 1개 기관이 양성 검체를 음성으로 보고하였다. 한 기관에서 methamphetamine과 free morphine에 대해 CDT-19-01, CDT-19-02 두 검체 모두 결과를 반대로 응답하였고, 사무적 오류가 의심되었다. 2회차에서는 한 기관이 d-amphetamine, methamphetamine, methylenedioxymethamphetamine, free morphine, 9-COOH-11-nor- Δ^9 -THC, benzoylecgonine에 대해 CDT-19-03, CDT-19-04 두 검체 모두 결과를 반대로 응답하였고, 다른 한 기관에서도 methamphetamine, free morphine, 9-COOH-11-nor- Δ^9 -THC, benzoylecgonine에 대해 두 검체 모두 결과를 반대로 응답하였다. 이 외에 d-Amphetamine, Methylenedioxymethamphetamine, 9-COOH-11-nor- Δ^9 -THC에 대해 각각 한 개의 기관들이 양성 검체(CDT-19-03)를 음성으로 보고하였다. 그 외 대부분의 기관에서는 의도한 답과 동일하게 응답하였다(Table 6).

고찰

대한임상정도관리협회의 치료적 약물검사 신빙도조사사업에 참여한 기관의 수는 사업이 시작된 이후 2007년까지 꾸준히 증가

하다가 이후 유사한 수준을 보였다[4]. 2019년 참여기관 수는 1회차에 113개, 2회차에 114개 기관으로 2015년에 비해 8개 기관이 증가하였다. 검사항목별로는 acetaminophen, lithium, methotrexate, vancomycin, cyclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus들에 대한 참여기관은 2016년에 비해 증가된 반면 carbamazepine, digoxin, phenobarbital, phenytoin, theophylline, valproic acid들의 참여기관 수가 다소 감소하였다. 특히 면역억제제 중 tacrolimus는 꾸준히 참여기관이 증가하고 있는데, 이는 장기 이식이 활성화되고 환자가 누적되고 있는 상황을 반영하는 것으로 생각된다. 반면, theophylline은 꾸준히 참여기관이 감소하고 있는데, 이는 천식 치료에서의 역할이 축소됨에 따라 사용이 감소하였기 때문일 것으로 생각된다.

2019년도의 신빙도조사 CV를 살펴보면, salicylate 저농도와 고농도, free valproic acid 저농도와 고농도, everolimus 저농도에서 예년에 비해 크게 증가한 CV를 보이며, 전체 평균 CV의 증가를 가져왔다. 하지만 salicylate의 경우 한 기관에서 다른 기관에 비해 모든 결과를 한 자릿수 작게 보고하여 사무적 오류가 의심되었고, free valproic acid는 두 개 기관만 참여한 결과이며, everolimus는 다수의 기관에서 음성으로 결과를 보고한 매우 낮은 농도의 물질이 사용되었다. 따라서 이러한 점을 고려해볼 때 평균 CV의 증가가 검사실 간 정밀도의 악화를 의미한다고 보기는

어렵다고 생각된다. 참여기관 수가 많은 valproic acid (n=84)의 경우 3.77%–6.05%의 우수한 CV 값을 보였으며, vancomycin (n=70–74)의 경우 3.85%–7.22%, tacrolimus (n=72–73)의 경우 6.90%–9.47%의 양호한 CV 값을 보였다.

마약성 약물검사 신빙도조사는 소변 정성검사에 대한 것으로, 양성 및 음성 정도관리물질 농도 차이가 매우 크므로 오답을 보고한 기관은 사무적 오류가 있었는지 여부를 검토하고 검사시약의 보관상태 및 검사의 cut-off 등을 점검할 필요가 있다. 참여기관 수는 2015년도에 1차 35기관, 2차 38기관에서 2019년도에 1차 124기관, 2차 123기관으로 대폭 증가하였다. 2019년도 신빙도조사 결과를 살펴보면, 1회차 methylenedioxymethamphetamine에 대해 양성 검체(CDT-19-02)를 음성으로 5개 기관에서 보고하였으나 2회차에

서는 정답을 보고하였다. 하지만 2회차에서도 다른 한 기관에서 methylenedioxymethamphetamine에 대해 양성 검체(CDT-19-03)를 음성으로 보고하는 등 산발적으로 오답을 보고하는 경우가 있었다.

결론적으로, 치료적 약물농도검사 신빙도조사의 참여기관 수는 최근 5년간 다소 증가하였고, 신빙도조사 평균 CV 값은 다소 증가하였으나 사무적 오류 및 물질의 매우 낮은 농도를 고려하였을 때 이것이 검사실 간 정밀도의 악화를 의미한다고 보기는 어렵다. 마약성 약물검사는 오답을 내는 기관이 적지만 산발적으로 발생하고 있어 각 기관에서 보다 주의할 필요가 있겠다. 약물검사는 환자 개인의 적정약물요법 및 약물남용 관리를 위해 필수적인 검사로 각 검사실에서는 지속적인 신빙도조사사업 참여를 통하여 검사의 질을 높여 나가야 한다.

REFERENCES

1. Kim JQ, Jung YS, Kwon OH, Kwon HJ, Kim YK, Kim JW, et al. Annual report on 2008 external quality assessment in therapeutic drug monitoring in Korea (1995). J Clin Pathol Qual Control 2009;18:119-25.
2. Kim JH, Kim BK, Lee SY, Chun S, Kwon GC, Yoon Y, et al. Annual report on external quality assessment in therapeutic drug monitoring and drug of abuse in Korea (2007). J Lab Med Qual Assur 2008;30:133-49.
3. Jeong TD, Gu GG, Chun S, Kim JH; Therapeutic Drug Monitoring Subcommittee, The Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratory. Annual report on the external quality assessment of therapeutic drug monitoring and testing for drugs of abuse in Korea (2013). J Lab Med Qual Assur 2014;36:12-22.
4. Ko DH, Jeong TD, Gu GG, Chun S, Kim JH. Annual report on the external quality assessment scheme for therapeutic drug monitoring and testing for drugs of abuse in Korea (2014). J Lab Med Qual Assur 2015;37:12-22.